

第14回調査・研究企画調整会議研究運営部会 議事概要

(注：本会議は未公表の研究結果の詳細に言及して議論が行われたことから、非公開で行った。
よって、本会議の議事概要についても、それらが特定されない形で公表するものである。)

1 日時：平成24年6月28日(木) 16:00～17:00

2 場所：食品安全委員会22階中会議室

3 出席者(8名)五十音順

圓藤 陽子(独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院
勤労者医療総合センター・産業中毒センター長)

尾崎 博(国立大学法人東京大学農学部教授)

鬼武 一夫(日本生活協同組合連合会品質保証本部安全政策推進室室長)

熊谷 進(食品安全委員会委員長代理)

小泉 直子(食品安全委員会委員長)

品川 邦汎(岩手大学特任教授)

長尾 拓(食品安全委員会委員)

◎廣瀬 雅雄(食品安全委員会委員)

(◎：座長)

4 議題

(1)平成23年度に終了した研究課題の事後評価

(2)その他

5 議事概要

(1)平成23年度に終了した研究課題の事後評価

平成23年度に終了した次の5課題の事後評価を行い、その結果を別紙のとおり取りまとめた。

課題番号「0902」主任研究者：遠山 千春(東京大学)

課題番号「0903」主任研究者：小西 良子(国立医薬品食品衛生研究所)

課題番号「0904」主任研究者：足立 真佐雄(高知大学)

課題番号「0905」主任研究者：郡 健二郎(名古屋市立大学)

課題番号「0906」主任研究者：古田 雅一(大阪府立大学)

(2)その他

食品健康影響評価技術研究事業における平成24年度の各種会議の開催予定、応募期間の前倒し等の年間スケジュールの他、食品健康影響評価技術研究実施要領等のうち、特に各種様式をよりよいものとするため、現在作業中であることが報告された。

以上

平成23年度に終了した 食品健康影響評価技術研究課題の事後評価 結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究費総額(千円)	研究の概要	評価点総合(20点)	研究の妥当性(5点)	目標の達成度(5点)	成果の有用性(10点)	評価コメント
0902	ビスフェノールAによる神経発達毒性の新たな評価手法の開発	遠山 千春(東京大学)	平成21年度～平成23年度	60,414	<p>妊娠期への微量の化学物質曝露による中枢神経系への影響を見逃さず検出し、その質と程度を明らかにするためには、個体レベルの現象を発達期の一点だけを見るのではなく、発達時系列的变化を捉えることができる評価手法を開発することが必要である。</p> <p>本研究では、低用量曝露よっての発達障害を引き起こすことが報告されているビスフェノールA (BPA) をモデル化学物質とし、脳の微細形態の発達形成とこれに及ぼす影響を捉える現象把握型のアプローチによる影響評価手法の構築を目的とした。神経細胞の微細形態を観察するため、神経細胞がまばらに光るThy-1XFPマウスの毒性実験への適用可能性を検討し、これを用いることでBPA曝露が発達期の脳海馬における微細形態を変化させることを見出した。また子宮内電気穿孔法により新生ニューロン特異的に蛍光遺伝子を導入して可視化することで、脳形成過程を評価する技術を毒性実験に適用し、BPA曝露により脳皮質の神経細胞移動に異常が生じていることを見出した。</p> <p>さらに、微細形態解析で影響が検出された海馬各領域の遺伝子発現解析を行い、BPA毒性メカニズムに関わる候補遺伝子を絞り込むことができた。以上の結果から発達期のBPA低用量曝露は脳の形成に異常をもたらす可能性があることが示された。個体レベルでの行動試験により得られた異常現象を微細形態レベルで理解するうえで基盤となる知見をうることができた。</p>	14.8	3.9	4.0	6.9	<p>化学物質の神経発達毒性の評価法を確立することを目的とし、胎児期の脳形成に対する毒性影響を微細形態的に究明しようとする研究で、新たな評価法の開発研究として意義がある。</p> <p>一般病理解析で異常が検出されない場合でも、脳皮質の微細形態異常が検出される事から、低濃度化学物質曝露による脳機能異常のメカニズム解析のツールとして有用性が高い。</p> <p>今後、微細形態異常と行動異常等の脳機能との関連が明らかになれば、発達毒性の有用なリスク評価法となり得る。</p> <p>研究目標は達成できており、投稿中の論文の受理が待たれる。</p>
0903	かび毒・きのこ毒の発生要因を考慮に入れたリスク評価方法の開発	小西 良子(国立医薬品食品衛生研究所)	平成21年度～平成23年度	33,700	<p>本研究では、米のかび毒やきのこ毒の健康影響評価に有用な知見を得るために、米かび毒の摂取形態モデルの構築、米のかび毒の一斉分析、毒性影響、スギヒラタケの食中毒病因物質を研究項目として取り上げている。</p> <p>米かび毒の摂取形態モデルの構築では、まず米を対象に、アフラトキシン、オクラトキシンA、シトリニン等をハザードとし、これらかび毒の炊飯工程における減衰率を明らかにした。</p> <p>米のかび毒の一斉分析では、食品に付着しているかび叢とそのかび毒産生能の解析および米に汚染する可能性のあるカビ毒を特定し、LC-MS/MSを用いて、アフラトキシン、ステリグマトシステイン、オクラトキシンA、シトリニン、パツリン、フモニシンについて、効率的な一斉分析条件を見出した。</p> <p>毒性影響については、オクラトキシンAの遺伝毒性をレポーター遺伝子導入動物を用いて解析し、オクラトキシンAが腎髄質外帯部に限局的に遺伝毒性を発現することが示唆された。かび毒に関する以上の成果から、調理による減衰を考慮に入れた各年齢層の暴露評価およびリスク評価が簡便にできるシミュレーションシートを作成した。このシートに一斉分析などのモニタリング結果から得られた汚染量を挿入するだけで、瞬時にそれぞれのカビ毒の発がんリスクを含めたリスク評価を行うことができる。</p> <p>スギヒラタケの食中毒病因物質の疑いが最も高いシアン配糖体の化学構造を明らかにしその毒性機序を明らかにした。この結果はスギヒラタケのリスク評価に役立つとともにリスクコミュニケーションにも資するものである。</p>	15.6	4.0	4.0	7.6	<p>本研究では、かび毒と自然毒(きのこ毒)を対象としており、かび毒の方に重点が置かれてはいるが、ともに食品のリスク評価の対象として重要な課題であり、必要性も高い。なお、一つの研究で両者を同時に扱う必然性は必ずしもなく、それぞれ個別に課題を立てて研究を進めることによって各テーマの研究を深化充実させ、必要であれば総合的に評価するという方法でもよかつたのではないかと考えられる。</p> <p>米のかび毒であるオクラトキシンAについては、DNA損傷による遺伝毒性が確認され、腎発がん機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与が明らかにされるなど、興味ある結果が得られており、今後のリスク評価に役立つ知見が得られている。今回の成果を基礎に、今後さらに、イニシエーション作用や複合投与による遺伝毒性の増強などを究明することが望まれる。また、DNA傷害のメカニズムをさらに追求し、損傷が一次的であるか二次的であるかを明らかにすることも必要である。</p> <p>米のかび毒について、摂取形態モデルを用いた「発がんリスク評価シミュレーションシート」を構築したことは、今後のリスク評価に資するツールとして期待できる。</p> <p>米のかび毒の一斉分析法の確立は重要であり、現場でそれが採用できるならば、リスク評価のうちの暴露評価のための実態調査を行う上で有用である。分析方法の開発はリスク管理にも資する成果であるため、リスク管理機関の研究費によっても行われるべき研究である。この点で、最終報告書では、今後の検討課題として定量法や効率的培養法が必要であると述べられているが、食品安全委員会が行う研究事業の目的はリスク評価にあることから、その目的に合致した研究であることを強調すべきであろう。</p> <p>きのこ毒については、スギヒラタケ中のシアン配糖体及びツキヨタケ中のイルジンの各含量の調査結果は、リスク評価の基礎データとして有用である。また、スギヒラタケによる食中毒の原因候補物質としてシアン配糖体に着目し、その化学構造を同定するとともに慢性腎不全ラットを用いた実験によって、シアン配糖体が腸内からチオシアン酸イオンとして血液循環に入り、脳に移行・蓄積されることが確認されたことは、リスク評価の体内動態に関する知見として有用である。今後はさらに、ヒトで認められたスギヒラタケ摂取による脳症におけるシアン配糖体の関与を究明する研究の推進が望まれる。</p>

平成23年度に終了した 食品健康影響評価技術研究課題の事後評価 結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究費総額(千円)	研究の概要	評価点総合(20点)	研究の妥当性(5点)	目標の達成度(5点)	成果の有用性(10点)	評価コメント
0904	日本沿岸海域における熱帯・亜熱帯性魚毒による食中毒発生リスクの評価法の開発	足立 真佐雄 (高知大学)	平成21年度～平成23年度	40,500	<p>近年、わが国においては地球温暖化による沿岸海域の海水温上昇に伴い、熱帯・亜熱帯性魚毒による食中毒の発生リスクの上昇が懸念されている。これらの魚毒性中毒は、微細藻類由来の神経毒が食物連鎖を通じて魚類に蓄積することにより起こるとされているが、その原因毒、さらには毒を生産する原因生物に関する情報が不足しているため、本中毒発生リスクの評価が行えない状況にある。</p> <p>そこで本研究では、本邦沿岸海域における代表的な熱帯・亜熱帯性魚毒であるパリトキシン(PTX)様中毒とシガテラ中毒の発生リスクの評価法を開発しようとした。</p> <p>まず、両中毒の原因藻とされているオストレオプシス属藻類ならびにガンビエールディスカス属藻類の本邦における分布について検討したところ、前者は4種が、後者は5種がそれぞれ分布していることが判明した。これらのうち、少なくとも6種はマウス毒性を示した。</p> <p>さらに、これらの有毒種に特異的なリアルタイムPCR法による検出・定量法の新規開発に成功した。また、LC-MS/MSを用いることにより、両中毒の原因毒とされるPTX類ならびにCTX類の高感度かつ高精度な同定・定量法をそれぞれ新規開発した。本手法により国内産オストレオプシス株を分析した結果、主要毒はPTXの1種であり新規なオバトキシンaの異性体と考えられる42-hydroxy-16, 44, 70-trideoxypalytoxin (オバトキシンaAC) と推定された。</p> <p>一方、国内産ガンビエールディスカス株についてはCTX類が検出されなかった。また、本法を用いてアオブダイ中毒検体を分析したが、PTX類縁体は検出されなかった。</p>	15.3	4.0	4.0	7.3	<p>日本沿岸海域における熱帯・亜熱帯性魚毒による食中毒（パリトキシン様中毒、シガテラ中毒）は、海草に付着する有毒微細藻（日本沿岸ではOstreopsis属、Gambierdiscus属）で引き起こされる可能性が高いとされている。その食中毒が、どのような藻によって発生するか、またどのようなトキシンが原因となっているかを明らかにすることは、社会的にも重要である。現時点では発症例数は決して多くはないが、今後温暖化の影響によって増加する危険性もあることから、本研究の公衆衛生上の意義は大きい。</p> <p>有毒藻類の分類、そのスクリーニング法、およびCTX等の検出・定量法を提案したことは、リスク評価の基礎として有用であり評価できるが、リスク評価の具体的な指針についてもさらに考察（まとめ）すべきである。また、毒性についてはその強度や特性に不明な点が多く、処置（治療）法のガイドラインを示すという観点からも、今後の研究の進展が待たれる。</p>
0905	メラミンによる腎不全の発生機序の解明と健康影響評価手法の確立	郡 健二郎 (名古屋市立大学)	平成21年度～平成23年度	32,000	<p>2008年に中国でメラミン混入食品により、腎結石と腎不全の発症に伴い乳幼児が死亡する事件が発生した。それをうけて、本研究では、その発症機序の解明と対策の確立を、メラミン結石動物を作成して調べた。</p> <p>まず始めに、メラミン結晶はメラミン単独投与では形成されず、類似化合物であるシアヌル酸と尿中で反応することによりはじめて形成されることが判った。</p> <p>そこでメラミンとシアヌル酸との混合投与による14日目までの評価では、12mg/体重kg/day以上を投与すると腎結晶の形成を認めたが、8mg/kg/day以下の群では明らかな健康被害は見られなかった。組織学的検討からは、腎不全の形成機序はメラミンが腎尿細管管腔内で濃縮される段階で析出し、腎尿細管の閉塞により腎障害を引き起こすものと考えられた。雌雄差については、腎の瘢痕形成は、雄の方が雌よりも著しくみられ、腎結石の形成量についても雄は雌の約1.5倍の結石形成を認めた。</p> <p>また、投与した実験動物の週齢による比較では、6、10、26週齢と、週齢と共に結石形成が多かった。約1年にわたる経過観察では、メラミン投与中止後28日目にも腎組織の瘢痕形成は残存していたが、メラミンによる健康被害リスクが発生しても、摂取中止を行うことで、その健康被害が改善する傾向にあり、約半年間で消失することが判明した。</p>	15.3	3.9	3.9	7.5	<p>メラミン混入の粉ミルクにより、乳幼児が腎障害により死亡した事例について、発生機序の解明とNOAELの設定という観点から実施された実験的研究である。</p> <p>本研究により、メラミン/シアヌル酸複合投与による腎障害の発症機序の一端が解明され、急性・亜急性・慢性毒性試験におけるNOAELが算定され、さらにメラミン投与中止後の回復性等が確認され、リスク評価上有用な結果が得られたと考えられる。</p> <p>研究成果は肉眼的所見レベルのもの他、肉眼所見を裏付け腎臓の病理組織学的所見、結石の量等を含めた定量的データが示されており、有用な成果である。なお、SDラットのデータやin vitroのデータが年度別の成果の中に提示されていない等の点については、適宜、修正が必要である。</p> <p>研究成果の公表は十分であるとはいえず、論文の公表が2010年に行われたのみである。その後の成果も論文化し早急に公表すべきである。</p>

平成23年度に終了した 食品健康影響評価技術研究課題の事後評価 結果一覧

研究課題番号	研究課題名	主任研究者(所属機関)	研究期間	研究費総額(千円)	研究の概要	評価点総合(20点)	研究の妥当性(5点)	目標の達成度(5点)	成果の有用性(10点)	評価コメント
0906	アルキルシクロブタノン類を指標とした照射食品の安全性解析	古田 雅一 (大阪府立大学)	平成21年度 ～ 平成23年度	39,963	<p>食品の放射線照射で特異的に分解生成するとされる、2-アルキルシクロブタノン類 (2-ACBs) に対し、指摘されている遺伝毒性やラットの実験的大腸発がんモデル系での発がんプロモーター活性の追試験を含む毒性試験を実施した。その際、2-ACBsの生成の放射線照射特性の再検証を行った。</p> <p>2008年に1例だけ天然存在の報告のあるナツメグおよびカシューナッツを分析対象とし、HRGC-MSを用いた新規高感度分析法を適用しても、未照射試料からの2-ACBs検出は確認されず、一方で照射試料では1.2～3.6 nmole/mole 前駆脂肪酸/kGyの効率で2-ACBsが生成していた。よって、2-ACBsは非照射食品中では検出されず、この化合物を指標とした放射線照射食品の安全性評価研究は妥当なものと判断された。</p> <p>2-ドデシルシクロブタノン (2-dDCB) および、2-テトラデシルシクロブタノン (2-tDCB) を最大濃度8 mMまでのEtOH溶液としたAmes試験は陰性で、コメットアッセイでは、2-dDCBで分析した最高濃度 (0.10 mg/mL) で細胞毒性の指標であるヘッジホッグの頻度が上昇したが、両者ともにDNA切断は認められなかった。また、2-dDCB については染色体の構造異常も陰性であった。なお、ヒトリンパ腫細胞株U937 に対して2-dDCB、2-tDCB、親脂肪酸であるパルミチン酸 (PA) 及びステアリン酸 (SA) が、活性酸素ストレスによる濃度依存的アポトーシス活性を示していた。</p> <p>Bhas42細胞を用いるin vitro形質転換試験においては2-dDCBのイニシエーション作用は陰性であったが、プロモーション作用については、2-dDCB (0.012 mg/mL) 及び2-tDCB (0.010 mg/mL) とともに明らかに陽性を示した。一方、CD1 (ICR) マウスを用いた経口投与による小核試験においては、2-dDCB、2-tDCB共に2,000 mg/kg/dayの経口投与で骨髄細胞に染色体異常を誘発せず、そのマウス結腸組織DNAに対するDNAアダクト形成も認められなかった。</p> <p>ラットによる90日間亜急性毒性試験の結果、2-tDCB の無毒性量は雌雄とも0.0012%混餌 (雄:0.62 mg/kg体重/日、雌:0.67 mg/kg体重/日) と考えられた。ラットによる下部消化管二段階発がん試験においては先行研究の混餌濃度より高濃度条件 (0.025%) においても陰性であり、その大腸粘膜DNAに対するDNAアダクト形成も認められなかった。</p>	14.0	3.6	3.8	6.6	<p>本研究は、食品の放射線照射 (γ線照射) により生成される2-アルキルシクロブタノン類 (2-ACBs) の安全性をin vivo及びin vitroの両面から解析したものであり、今後食品の放射線殺菌が広く用いられるようになれば重要な課題となることから、有用な研究であると思われる。</p> <p>2-テトラデシルシクロブタノンについてラット亜急性毒性試験で無毒性量が設定出来たこと及びin vivo二段階発がん実験において2-テトラデシルシクロブタノンの大腸発がんプロモーション作用が否定できた事はリスク評価上極めて有用なデータである。</p> <p>また、アルキルシクロブタノン類は、遺伝毒性試験 (Amesテスト、染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、付加体形成試験など) において陰性の結果が確認されたことは、本物質の閾値設定の可否について重要な情報になり得る。</p> <p>一方、アルキルシクロブタノン類について、ヒトリンパ腫細胞株を用いたアポトーシス誘導性試験においてよりパルミチン酸やステアリン酸より低濃度でアポトーシスを誘導することが確認されたこと、細胞内活性酸素生成を増加させ、アポトーシスミトコンドリア経路を活性化させることで、アポトーシスが誘導されることなどが確認されたが、これらの結果がリスク評価上どのような意味を持つのかについて考察が必要である。また、2-ドデシルシクロブタノン及び2-テトラデシルシクロブタノンではin vitroの形質転換試験で発がんプロモーション作用が認められたが、この結果がin vivoで皮膚発がんプロモーション作用を示唆するのか、あるいは大腸以外の臓器に対する発がんプロモーション作用を示唆するのかについての考察も必要であると考えられる。</p>